

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Examiner: B. Badio

Art Unit: 1617

Attorney Docket #.: 2843

In re:

Applicant(s): BOTHE, U., et al

Serial No.: 10/735,487

Filed: 12/12/2003

LETTER RE: INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT

February 14, 2007

Honorable Commissioner of
Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

It has been noted that the Examiner has indicated that a reference, was apparently not received together with a previously filed Information Disclosure Statement which the Examiner executed on August 14, 2006.

The specific reference, Hatz, H.J. Glucocorticoide, Page 231, 1998, was apparently lost within the USPTO.

Another copy of the reference is attached hereto, together with a translation thereof, and it is respectfully requested that the subject reference now be considered and acknowledged by the Examiner.

Respectfully submitted,

/ Michael J. Striker /

Michael J. Striker
Attorney for Applicant
Reg. No.: 27233
103 East Neck Road
Huntington, New York 11743

Glucocorticoide

Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien

Hans J. Hatz

Krankenhaus Neuwittelsbach, München

Mit einem geschichtlichen Vorwort von
Hanns Kaiser, Augsburg sowie
141 Abbildungen und 117 Tabellen

Medizinisch-pharmakologisches Kompendium
Band 12

WVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998

Anschrift des Verfassers:

Dr. Hans J. Hatz
Chefarzt II. Medizinische Abteilung
Krankenhaus Neuwittelsbach
Renatastr. 71a
80639 München

Jenapharm GmbH & Co. KG
Wissenschaftliche Bibliothek
Otto-Schott-Straße 16
07745 Jena

M 98-076/BiM.

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand des Beipackzettels oder anderer Herstellungsunterlagen kritisch zu informieren.

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Hatz, Hans J.:

Glucocorticoide : immunologische Grundlagen, Pharmakologie und
Therapierichtlinien ; mit 117 Tabellen / Hans J. Hatz.
Mit einem geschichtlichen Vorw. von Hanns Kaiser. –
Stuttgart : Wiss. Verl.-Ges., 1998
(Medizinisch-pharmakologisches Kompendium ; Bd. 12)
ISBN 3-8047-1486-2

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 1998 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44,
70191 Stuttgart
Printed in Germany
Satz und Druck: Röck, Weinsberg
Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer

Schilddrüsenfunktion spielen bei einer Langzeittherapie meist keine entscheidende klinische Rolle.

Obwohl die Schilddrüsenfunktion nicht wesentlich beeinflusst wird und die Indikation nicht gesichert ist, werden Corticoide bei der schweren Schilddrüsenüberfunktion (**thyreotoxische Krise**) und -unterfunktion (**hypothyreotes Myxödemkoma**) eingesetzt. Damit soll einer durch massive hormonelle Schwankungen verursachten, stressinduzierten akuten Nebenniereninsuffizienz vorgebeugt werden. Dabei verabreicht man die üblichen Substitutionsdosen wie bei der Addison-Krise (Abb. 1.5, S. 538) bis zum Rückgang der lebensbedrohenden Symptome.

5.4.8.3 Nebenschilddrüse

Glucocorticoide wirken antagonistisch zum Parathormon der Nebenschilddrüse (Abb. 5.1). Wie auf Seiten 186 und 223 (Osteoporose und Elektrolyte) erwähnt, wirken Corticoide dabei kalziumsenkend.

Unter Ausnutzung dieses Corticoideffekts auf die Funktion der Nebenschilddrüse wird zur Differentialdiagnose bei der Abklärung einer Hyperkalzämie der **Glucocorticoid-Suppressionstest** eingesetzt. Verabreicht man 50 bis 100 mg Hydrocortison oder 40 bis 60 mg Prednison-Äquivalent in aufgeteilten Dosen über 10 Tage, kommt es außer beim **primären oder ektopen Hyperparathyreoidismus** bei fast allen Ursachen (z. B. Sarkoidose, lymphoproliferativen Erkrankungen usw.) zum Rückgang der Kalziumerhöhung. Dieser Test wird bei Verdacht auf einen primären Hyperparathyreoidismus durch einen Tumor der Nebenschilddrüse oder bei einem ektopischen Hyperparathyreoidismus empfohlen, wenn die üblichen Laboruntersuchungen (Kalzium, Phosphat im Serum und Urin, Parathormonspiegel, cAMP im Urin) keine eindeutigen Hinweise geben.

Klinik: Die kalziumsenkende Wirkung kann besonders bei Patienten mit einer latenten Unterfunktion der Nebenschilddrüse (**Hypoparathyreoidismus**), und die zusätzlich wegen anderen Krankheiten mit Corticoiden behandelt werden, zur Auslösung einer tetanischen Krise führen (S. 224). Dies ist nach Schilddrüsenoperationen mit unbeabsichtigter Nebenschilddrüsenentfernung (**sekundärer, iatrogen Hypoparathyreoidismus**) oder im Rahmen einer primären Störung der Nebenschilddrüsen (**primärer Hypoparathyreoidismus**) noch verstärkt möglich. Bei diesen Patienten muß deshalb der Kalziumspiegel besonders engmaschig kontrolliert werden.

Bei der Therapie hyperkalzämischer Zustände (S. 591) kann eine zu hohe Dosierung des Glucocorticoids durch zu schnelle Senkung des Kalziumspiegels ebenfalls zur Auslösung eines tetanischen Anfalls führen.

5.4.8.4 Sexualdrüsen

Männliche Sexualfunktion: Bei der Langzeittherapie mit Glucocorticoiden zeigen sich bei Männern in seltenen Fällen Potenzstörungen, eine Gynäkomastie, eine Verminderung von Spermienzahl, Spermienmobilität und Spermienzusammensetzung (durch Verminderung der Fructosekonzentration). Diese Veränderungen können noch längere Zeit nach Absetzen einer Corticoidmedikation fortbestehen (bis zu 1/2 Jahr).

Ursache: Corticoide hemmen die Bildung von Testosteron im Hoden und steigern seinen Abbau. Weiterhin kommt es durch Supprimierung der Hypophyse zu verminderter ACTH-Ausschüttung und damit sekundär zu einer geringeren Produktion von adrenalen Androgenen in der NNR. Letztere Wirkung des Corticoids wird bei der Therapie des adrenogenitalen Syndroms genutzt (S. 559).

Chemical Translations

DR. S. EDMUND BERGER

298 GRAYTON ROAD
TONAWANDA, NY 14150VOICE: (716) 832-7316
FAX (716) 833-1970
e-MAIL: bbseb@att.net

CERTIFICATE OF ACCURACY

State of New York

} ss.

County of Erie

German

TRANSLATION FROM _____

On this day, I **S. Edmund Berger** state:

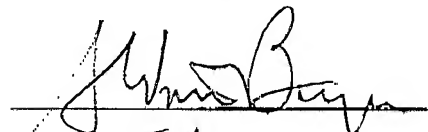
German

that I am a professional translator of the _____ and English languages,
doing business as *Chemical Translations*, 298 Grayton Road, Tonawanda, NY 14150;that I am thoroughly familiar with these languages and have carefully made and/or verified the
attached translation from the original documentUS PATENT APPLICATION
INV.: BOTHE, U., ET AL.
SER. NO.: 10/735,487
Ref.: 2843

as submitted to me in the

German

_____ language;

and that the said translation is a true, complete and correct English version of such original to the
best of my knowledge and belief.
Feb. 11, 2007

5

10

GLUCOCORTICIDS

**Immunological Fundamentals, Pharmacology
and Therapy Guidelines**

15

Hans J. Hatz

Neuwittelsbach Hospital, Munich

20

**With a historical preface by
Hanns Kaiser, Augsburg,
and with 141 figures and 117 tables**

25

30

Medical-pharmacological compendium

Volume 12

35

WVG

**Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
[Scientific Publication Company, with limited liability]
Stuttgart]**

40

5

Author's address
Dr. Hans J. Hatz
Head Physician, Medical Department II
10 Neuwittelsbach Hospital
Renatastr. 71 a
80639 Munich

[Rubber stamp:]
Jenapharm GmbH & Co. KG
Scientific Library
Otto-Schott-Strasse 16
07745 Jena

15 The medication data reported in this book have been thoroughly checked. Even so, the author and publisher cannot take responsibility for the accuracy of the data. It is recommended that, before taking the medication, the reader on his own responsibility inform himself critically by use of the package insert or other manufacturer's documents.

20

The German Library – CIP [Cataloguing in publishing] – Standard Edition

25

Hatz, Hans J.:
Glucocorticoids: Immunological Fundamentals, Pharmacology
and Therapy Guidelines; with 117 tables/Hans J. Hatz.
With a historical preface by Hanns Kaiser-
30 Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 1998
(Medical-pharmacological compendium; vol. 12)
ISBN 3-8047-1486-2

35

A trademark can be legally protected as a registered trademark even if proof of any existing protective rights is missing.

40

Any use of this work outside the limits of the copyright law is prohibited and punishable. This particularly applies to translation, reproduction, microfilming or similar procedures as well as to storage in data processing equipment.

45

© 1998 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstrasse 44
70191 Stuttgart
Printed in German
Type-setting and printing by: Roeck, Weinsberg
Jacket design: Atelier Schaefer

50

.....the thyroid function play almost no decisive role in long-term therapy.

10

Although the thyroid function is not substantially affected and the indication is not certain, corticosteroids are used in severe thyroid hyperactivity (**thyreotoxic crisis**) and hypoactivity (**hypothyroid myxoedematous coma**). In this manner, it is possible to prevent stress-induced acute adrenal insufficiency caused by hormonal fluctuations. In such cases, the usual substitution doses as in the Addisonian crisis (Fig. 11.5, page 538) are administered until the life-threatening symptoms have subsided.

15

5.4.8.3 Parathyroid Gland

20

Glucocorticoids exert an antagonistic action on the parathormone of the parathyroid gland (Fig. 5.1). As stated on pages 186 and 223 (Osteoporosis and Electrolytes) in this case corticoids have a calcium-reducing effect.

25

In the glucocorticoid suppression test this corticoid effect on the function of the parathyroid gland is used to permit a differential diagnosis to be made in clearing up hypercalcemia. Administration of 50 to 100 mg of hydrocortisone or of 40 to 60 mg of prednisolone equivalent in divided doses over a period of 10 days brings about a remission of the calcium rise under nearly all conditions (for example sarcoidosis, lymphoproliferative diseases etc) with the exception of **primary or ectopic hyperparathyroidism**. This test is recommended when primary hyperparathyroidism caused by a tumor of the parathyroid gland is suspected or in case of ectopic hyperparathyroidism when the usual laboratory tests (calcium, phosphate in the serum and urine, parathormone level, cAMP in the u-rine) provide no unequivocal information.

30

35

Clinical Practice: The calcium-reducing effect can induce the onset of a tetanus crisis (page 224) particularly in patients with a latent hypoactivity of the parathyroid gland (hypoparathyroidism) and who additionally are treated with corticoids for other illnesses. This is possible even to a greater extent after thyroid surgery with unintended removal of the parathyroid gland (**secondary, iatrogenic hypoparathyroidism**) or within the framework of a primary disturbance of the parathyroid glands (**primary hypoparathyroidism**). In such patients, therefore, the calcium level must be controlled within narrow limits.

40

45

In the therapy of hypercalcemic conditions (page 591), excessively high glucocorticoid dosing can also bring about an onset of a tetanus attack, by way of too fast a reduction in the calcium level,

50

5.4.8.4 Sex Glands

- 5 **Male sex function:** During long-term therapy with glucocorticoids, men in rare cases show potency disturbances, gynecomastia and a reduction in sperm count, sperm mobility and sperm composition (as a result of reduced fructose concentration). These changes can persist for a long time following discontinuation of corticoid medication (up to ½ year).
- 10 **Cause:** Corticoids inhibit testosterone formation in the testicles and promote its degradation. Moreover, as a result of a suppression of the pituitary gland, ACTH secretion and thus secondarily reduced production of adrenal androgens in the adrenal cortex are reduced. The latter action of the corticoids is used in the therapy of the adrenogenital syndrome (page 559).